

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets⁴ : A61K 31/485, 37/02, 37/24 A61K 33/30</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 88/ 05297 (43) Date de publication internationale: 28 juillet 1988 (28.07.88)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR88/00032 (22) Date de dépôt international: 21 janvier 1988 (21.01.88) (31) Numéro de la demande prioritaire: 87/00670 (32) Date de priorité: 21 janvier 1987 (21.01.87) (33) Pays de priorité: FR (71)(72) Déposant et inventeur: SHELLY, Marc, Yves, Franck, Clément [FR/FR]; 1, cour de Rohan, F-75006 Paris (FR). (74) Mandataire: NONY, Michel; Cabinet Nony & Cie, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: AU, BJ (brevet OAPI), CF (brevet OAPI), CG (brevet OAPI), CM (brevet OAPI), DK, GA (brevet OAPI), JP, ML (brevet OAPI), MR (brevet OAPI), SN (brevet OAPI), TD (brevet OAPI), TG (brevet OAPI), US.</p>		<p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>
<p>(54) Title: UTILIZATION OF MORPHINE ANTAGONISTS IN THE PREPARATION OF DRUGS HAVING AN IMMUNOMODULATOR AND ANTIVIRAL EFFECT, PARTICULARLY FOR TREATING ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY STATES (54) Titre: UTILISATION D'ANTAGONISTES DE LA MORPHINE DANS LA PREPARATION DE MEDICAMENTS A EFFET IMMUNOMODULATEUR ET ANTI-VIRAL, DESTINES NOTAMMENT A TRAITER LES ETATS IMMUNO-DEFICITAIRES ACQUIS (57) Abstract Utilization of morphine antagonists, such as Naltrexone, beta-endorphine 1-27, or their derivatives or analogs, in the preparation of an immunomodulator and/or antiviral drug for the treatment of acquired immunodeficiency states, particularly the infection by HIV. (57) Abrégé Utilisation d'antagonistes de la morphine, tels que la Naltrexone, la bêta-endorphine 1-27, ou leurs dérivés ou analogues, dans la préparation d'un médicament immunomodulateur et/ou antiviral destiné notamment à traiter les états immuno-déficitaires acquis, en particulier l'infection par le VIH.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	ML	Mali
AU	Australie	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BE	Belgique	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	IT	Italie	NO	Norvège
BJ	Bénin	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande				

Utilisation d'antagonistes de la morphine dans la préparation de médicaments à effet immunomodulateur et anti-viral, destinés notamment à traiter les états immuno-déficitaires acquis.

La présente invention a pour objet l'utilisation des antagonistes de la morphine dans la préparation de médicaments à effet immunomodulateur et anti-viral destinés à traiter les états immuno-déficitaires acquis, et en particulier l'infection par le VIH (virus d'immunodéficience humaine).

On sait que les états immuno-déficitaires sont caractérisés notamment par une dépression importante des défenses immunitaires à médiation cellulaire. On a déjà proposé de traiter ces affections à l'aide de nombreux agents ou méthodes thérapeutiques capables de stimuler selon divers mécanismes, l'immunité cellulaire.

L'approche conventionnelle de l'immunostimulation est en fait fondée sur l'hypothèse que les fonctions immunitaires déprimées, dans ces états pathologiques, doivent être stimulées à l'aide de médiateurs généraux de la communication entre cellules immunocompétentes. Ces médiateurs, qui sont dénués de spécificité physiopathologique étroite, s'avèrent généralement inadaptés dans cette indication, et leurs effets secondaires indésirables conduisent le plus souvent à renoncer à leur utilisation.

Les échecs observés avec les immunostimulants classiques, ne constituent pas une véritable surprise pour les spécialistes, qui connaissent à la fois la grande variété des mécanismes de défense immunitaire, et les interférences complexes et nombreuses, d'ailleurs loin d'être toutes élucidées, entre ces divers mécanismes. Le concept d'immunostimulant englobe en fait des substances ayant des effets très divers, voire même opposés, sur certaines catégories de cellules immunocompétentes. Pour cette raison, les spécialistes préfèrent souvent appeler ces substances des agents immunomodulateurs.

Les immunologistes savent bien que l'étude in vitro ou même in vivo, mais de toute façon nécessairement fragmentaire, de l'action des agents immunomodulateurs potentiels sur les diverses cellules immunocompétentes, ne permet pas de prévoir quel sera l'effet global de ces agents sur les malades chez lesquels des dysfonctionnements immunitaires

sont déjà présents. Et cela est encore plus vrai, bien entendu, lorsqu'il s'agit de traiter les personnes souffrant de syndromes d'immunodéficience acquise entraînés par l'infection par le HIV, compte tenu des nombreux échecs qui ont déjà été observés dans ce domaine.

D'autre part, on connaît déjà l'utilisation, notamment dans l'infection par le VIH, de substances antivirales telles que des inhibiteurs de la réplication virale, comme l'azidothymidine (AZT). Toutefois, en raison d'effets toxiques importants, les risques liés à ce médicament, en particulier chez les sujets immunodéprimés, en limitent l'utilisation aux cas d'infections graves menaçant le pronostic vital ; voir par exemple D. INGRAND, Médecine et Maladies infectieuses, Novembre 1987, Tome 17, N° 11 Bis, page 672.

On a maintenant découvert que, de façon surprenante, les antagonistes de la morphine, doués notamment d'affinité pour les récepteurs opioïdes mu, permettent de relever les défenses immunitaires à médiation cellulaire chez les patients souffrant d'états immuno-déficitaires acquis, et en particulier chez les sujets contaminés par le VIH. Ces antagonistes présentent en outre une action antivirale intrinsèque, en particulier contre le VIH.

L'observation fortuite d'une amélioration clinique notable, chez plusieurs sujets atteints d'une infection par le VIH, ex-toxicomanes soumis à un traitement par la Naltrexone, en tant que traitement de soutien après la crise de sevrage, a conduit le demandeur d'une part à étudier de façon plus approfondie l'action de ce médicament sur le relèvement des défenses immunitaires à médiation cellulaire et son éventuelle action anti-virale, et d'autre part à rechercher si les mêmes effets bénéfiques pouvaient être observés avec d'autres antagonistes de la morphine.

On sait que la morphine et certains opioïdes possèdent une haute affinité de liaison pour les récepteurs mu, et accessoirement les récepteurs kappa, présents sur certaines cellules nerveuses. On sait aussi que des récepteurs mu sont également présents sur certaines cellules immunocompétentes. D'autres substances opioïdes endogènes, notamment la Met-enképhaline, activent des récepteurs dits delta, qui sont également présents à la fois sur des cellules nerveuses et sur certaines cellules immunocompétentes.

Il est actuellement connu que l'activation de récepteurs opioïdes (actuellement appelés récepteurs mu) par la morphine et par certains opiacés exogènes entraîne un effet immunodépresseur, et que l'activation d'autres récepteurs (actuellement appelés récepteurs delta), notamment par la Met-enképhaline, produit un effet immunostimulant ; voir par exemple WYBRAN et al, J. Immunol., 123(3), 1068 (1979).

Bien que le demandeur ne se considère pas comme lié par cette hypothèse, il est possible d'expliquer schématiquement l'effet de stimulation immunitaire et l'action antivirale cliniquement observés avec la Naltrexone, en supposant que des facteurs opiacés (alcaloïdes) et/ou opioïdes (peptidés), non identifiés actuellement, exercent un effet immunodépresseur et pro-infectieux médié par l'activation des récepteurs mu, et accessoirement kappa, de type morphinique, et que la Naltrexone antagonise ce double effet.

Afin de vérifier le bien-fondé de cette hypothèse, le demandeur a étudié l'effet du fragment 1-27 de la bêta-endorphine. On sait que la bêta-endorphine, peptide constitué de 31 motifs d'acides aminés, a la propriété d'activer à la fois les récepteurs mu et delta, l'effet morphinomimétique, lié à l'activation du récepteur mu, étant toutefois dominant ; voir par exemple LOH et al., Proc. Natl Acad. Sci. (U.S.A.), 73, 2895 (1976).

On sait aussi que le fragment 1-27 de la bêta-endorphine, qui constitue l'un des produits de dégradation de la bêta-endorphine dans l'organisme, possède un effet antagoniste de celui de la bêta-endorphine vis à vis du récepteur mu ; voir par exemple HAMMONDS et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 81, 1389 (1984).

Or le demandeur a constaté que le fragment 1-27 de la bêta-endorphine permet, tout comme la Naltrexone, de relever les défenses immunitaires à médiation cellulaire tout en exerçant un effet antiviral intrinsèque. Cette observation est donc compatible avec l'hypothèse formulée ci-dessus.

D'autres hypothèses, éventuellement complémentaires, peuvent être faites. Par exemple, l'occupation des sites mu par la Naltrexone ou par le fragment 1-27, peut favoriser l'occupation et l'activation des récepteurs delta par la bêta-endorphine.

Il est également possible que la Naltrexone préserve et même favorise la libération des enképhalines endogènes en se fixant sur les autorécepteurs présynaptiques capables d'inhiber cette libération.

Un effet antiviral intrinsèque a également été observé dans l'infection par le VIH.

En effet, on a observé chez les malades mentionnés précédemment, traités par la Naltrexone, une amélioration notable des symptômes cliniques suivants : fièvre, malaise général et sueurs nocturnes; reprise de l'appétit et du poids. On sait que ces symptômes, dont la disparition ou l'amélioration est ici observée, sont caractéristiques de la répllication virale ; voir par exemple R. YARCHOAN et al, in "AIDS : Modern Concepts and Therapeutic Challenges, S. BRODER Ed., Marcel DEKKER Inc, P 343 (1987).

L'effet antiviral observé dans l'infection par le VIH, avec la Naltrexone, peut être expliqué schématiquement, par exemple, en faisant l'hypothèse que certaines protéines virales se comportent, dans les états immunodéficients acquis, comme des substances morphinomimétiques, directement ou par l'intermédiaire de substrats endogènes.

Il convient de souligner que, contrairement aux traitements classiques, le traitement selon l'invention par les antagonistes morphiniques revient à exercer d'une part un effet immunomodulateur, non pas en stimulant d'une façon générale les défenses immunitaires, mais en inhibant un effet immunosuppresseur spécifique à la maladie, et d'autre part une activité antivirale. Dans ce cas particulier, la distinction thérapeutique entre ces deux effets immunomodulateur et antiviral n'est plus possible, les antagonistes morphiniques étant dotés de la double compétence pharmacologique.

L'ensemble des observations faites sur les effets de la Naltrexone et du fragment 1-27 de la Bêta-endorphine permet donc de préconiser l'utilisation des antagonistes de la morphine dans le traitement des états immuno-déficients acquis, et en particulier de l'infection par le VIH.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation des antagonistes de la morphine, notamment vis-à-vis du récepteur mu, comme ingrédients actifs dans la préparation d'un médicament immunomodulateur

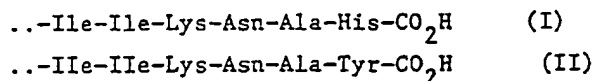
et/ou antiviral destiné au traitement des états immunodéficients acquis, et en particulier de l'infection par le VIH.

Parmi les antagonistes de la morphine utilisables selon l'invention, on citera en particulier la Naltrexone, et ses analogues structuraux tels que la bêta-Chlornaltrexamine, le Nalméphène, la Naloxazone, la Naltrexonazine, etc ... ainsi que leurs dérivés tels que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, notamment leurs chlorhydrates, citrates, sulfates, etc ... ainsi que les dérivés N-quaternaires correspondants. Les dérivés N-quaternaires sont par exemple quaternisés par l'alkylation de ces composés avec un groupement alkyle inférieur ayant par exemple 1 à 4 atomes de carbone. Ces dérivés sont préparés selon les méthodes connues. La Naltrexone est actuellement préférée, car sa sûreté d'emploi a déjà été démontrée dans le traitement de soutien, après la crise de sevrage, des toxicomanes opiacés-dépendants, comme préconisé dans le brevet U.S. N° 3.332 950. L'utilisation au long cours de la Naltrexone est en effet dénuée d'effets indésirables majeurs et est caractérisée par l'absence de phénomènes d'accoutumance ainsi que par une bonne tolérance aux doses préconisées. En outre, la Naltrexone présente l'avantage de pouvoir être administrée par voie orale et franchit sans difficulté la barrière hématoencéphalique.

Dans certains cas, on peut préférer utiliser des médicaments à action strictement périphérique ne franchissant pas la barrière hémato-encéphalique, comme c'est le cas avec les dérivés N-quaternisés de la Naltrexone et de ses analogues, par exemple un halogénure, tel que le bromure de N-méthyl Naltrexone.

On rappelle que la Naltrexone est la 17-(cyclopropylméthyl)-4,5-époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one.

Parmi les antagonistes de la morphine utilisables selon l'invention, on citera également le fragment 1-27 de la bêta-endorphine humaine, et, plus généralement les peptides comportant 6 à 30 motifs d'acides aminés et dont l'extrémité C-terminale comporte la séquence minimale de formule I ou II :



qui est responsable de la fixation sur les récepteurs mu ; ainsi que les dérivés et analogues de ces peptides comportant des modifications destinées par exemple à éviter leur dégradation rapide par les peptidases ou à favoriser leur passage à travers la barrière hématoencéphalique.

La préparation de ces peptides est effectuée selon les méthodes connues, soit par dégradation des peptides naturels, soit par synthèse ou héli-synthèse. De même, la préparation de dérivés de ces peptides, non facilement dégradables, comportant par exemple des insertions d'acides aminés N-méthylés, ou de configuration D, ou d'autres dérivés d'acides aminés non naturels, est mise en oeuvre selon des procédés connus en soi ; voir par exemple B. RAJASHEKHAR et al ; J. BIOL. CHEM. ;261 (29), 13617 (1986).

L'activité antagoniste de la morphine, pour la bêta-endorphine 1-27, a été décrite par HAMMONDS et al., article cité.

Parmi les antagonistes de la morphine on peut citer également l'alpha-mélanotropine (dite aussi alpha-MSH) désacétylée ; ou encore certains fragments de l'ACTH, dépourvus d'activité corticotrope, tels que les fragments 1-16, 5-16, 5-14 et la D-Phé-ACTH 4-10 (Phé représente la phénylalanine) ; voir GISPEN, Eur. J. Pharmac., 39,393-397 (1976).

La préparation des médicaments contenant l'antagoniste de la morphine est effectuée de façon connue en soi. Par exemple, on mélange le principe actif avec un diluant, véhicule, adjuvant ou excipient pharmaceutique approprié permettant l'administration du médicament par voie orale, rectale, vaginale ou parentérale (y compris par voie sous-cutanée, intraveineuse, endonasale ou intrathécale).

Le principe actif est généralement présent dans ces médicaments à raison de 0,05 à 50 % en poids.

La voie orale est en règle générale réservée aux principes actifs non peptidiques, et la voie endonasale aux principes actifs peptidiques. La voie intrathécale est possible pour les deux types de principes actifs, avec si nécessaire un dispositif ad hoc de perfusion continue ou discontinue à débit constant ou variable.

Les formes pharmaceutiques utilisables sont notamment les suivantes : comprimés nus ou enrobés, dragées, capsules, tablettes sécables ou non, comprimés à enrobage protecteur, comprimés à libération progressive, microcapsules à enrobage entérique, capsules molles, gélules, pilules, cachets, solutés injectables, solutés pour pulvérisation nasale, suppositoires, et gélules à usage gynécologique, ainsi que solutions, sirops ou suspensions buvables, ou encore préparations lyophilisées pour solutions injectables à reconstituer au moment de l'emploi.

La posologie des médicaments à effet immunomodulateur et/ou anti-viral de l'invention varie en fonction de la voie d'administration, de la fréquence du traitement, de la phase de la maladie, de l'âge et du poids du sujet traité, et aussi de la réaction individuelle du malade.

En général, on administre de 0,02 à 2 mg de principe actif par kg de poids corporel par jour.

Pour la Naltrexone et ses dérivés et analogues structuraux, la dose moyenne quotidienne, par voie orale, est généralement de 30 à 70 mg, en particulier 50 mg, de principe actif par jour pour un adulte, en une ou plusieurs prises. Les doses sont de préférence augmentées graduellement. Par exemple, pour la voie orale, la dose administrée est de 5 à 10 mg le premier jour, puis de 20 mg le jour suivant, de 25 à 30 mg le troisième jour, etc ..., pour arriver progressivement à la posologie quotidienne choisie. En cas de toxicomanie associée aux opiacés exogènes, ces médicaments ne seront administrés, de préférence, qu'après un sevrage de 7 à 10 jours.

Dans les cas de malades ne réagissant que faiblement à ces médicaments, il est possible d'administrer des doses plus fortes pendant un temps limité, par exemple des doses pouvant atteindre 150 à 500 mg de principe actif par jour pour un adulte.

Dans le cas de l'utilisation selon l'invention de dérivés peptidiques comme ingrédients actifs, on administre généralement de 0,02 à 0,1 mg par kg et par jour chez l'adulte, par voie parentérale, en particulier par voie sous-cutanée, endonasale ou intrathécale.

Pour l'administration par voie intrathécale, des doses réduites sont utilisées, par exemple 0,05 à 0,1 mg/kg de principe actif, peptidique ou non peptidique, par jour.

Les médicaments décrits ci-dessus peuvent être administrés par exemple chez les sujets souffrant de déficits immunitaires acquis, notamment dans le cas des infections par le HIV, des états d'immunodépression, y compris les états d'immunodépression liés à la gravidité, ou encore des affections à composante auto-immune. L'administration chez la femme enceinte n'est pas contre-indiquée, les principes actifs utilisés n'ayant pas d'effet tératogène.

Les médicaments selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des infections par des virus opportunistes (par exemple virus herpès, virus d'Epstein-Barr, cytomégalo virus, papillomavirus, etc...)

Une période initiale de 1 à 3 mois de traitement est généralement conseillée. Cette période peut éventuellement être prolongée en fonction de l'appréciation clinique. Pendant le traitement avec la Naltrexone ou ses analogues et dérivés, il est recommandé de surveiller périodiquement les transaminases sériques, afin de vérifier la tolérance hépatique.

Ces médicaments à effet immunomodulateur et/ou anti-viral peuvent être utilisés, selon l'invention, en association avec d'autres chimiothérapies antivirales, ou antimitotiques, le cas échéant.

Ils peuvent aussi être associés à une substance potentialisant l'action des opioïdes endogènes à effet immunostimulant tels que par exemple la Met-enképhaline (ligand des récepteurs delta). Parmi ces substances potentialisatrices, on citera notamment le zinc (sous forme d'acétate, d'orotate ou de tout autre sel pharmaceutiquement acceptable, par exemple à la dose de 20 à 50 mg par jour chez l'adulte, par voie orale) ou encore les inhibiteurs des enképhalinasés. Ils peuvent également être associés à des inhibiteurs d'aminopeptidases, à des inhibiteurs de la libération de la bêta-endorphine tels que la dopamine, la L-dopa, la bromocriptine (agoniste dopaminergique), ou encore les agonistes des récepteurs périphériques et centraux des benzodiazépines, en particulier les dérivés triazolés.

Les compositions pour la voie orale contenant du zinc contiennent aussi, de préférence du lactose en quantité suffisante, par exemple 75 à 90 mg par dose unitaire, pour favoriser l'absorption digestive du zinc.

On peut en outre associer aux médicaments à effet immunomodulateur et antiviral selon l'invention certains nutriments favorisant la réponse immunitaire, tels que le sélénium, les vitamines E, C, les vitamines du groupe B, en particulier B6 et B12, les folates, ou encore certains acides gras polyinsaturés.

L'invention a également pour objet, à titre de médicaments immunomodulateurs et/ou antiviraux, les peptides choisis parmi ceux qui comprennent de 6 à 30 acides aminés et dont l'extrémité C-terminale comporte la séquence minimale de formule I ou II, donnée ci-dessus, ou encore l'alpha-MSH désacétylée et les fragments de l'ACTH mentionnés ci-dessus ; ainsi que les dérivés ou analogues de ces peptides. Ces médicaments contiennent l'ingrédient actif en association avec un véhicule, excipient ou diluant pharmaceutique approprié, outre l'ingrédient actif présent par exemple à raison de 0,05 à 50 % en poids.

L'invention a également pour objet une méthode de traitement des états immuno-déficitaires acquis, et en particulier de l'infection par le VIH, caractérisée par le fait que l'on administre au patient une quantité efficace d'au moins un médicament immunomodulateur et/ou antiviral tel que défini ci-dessus.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemples de réalisation de compositions pharmaceutiques

Dans une préparation destinée à une administration orale, telle qu'un comprimé, on combine le principe actif, tel que la Naltrexone, par exemple à la dose de 50 milligrammes par unité d'administration, avec le lactose et avec un véhicule inerte non toxique par voie orale, pharmaceutiquement acceptable, tel que l'amidon (qualité pharmaceutique).

On peut également incorporer des liants, lubrifiants, agents de désagréation et colorants appropriés.

Des exemples de liants comprennent à titre non limitatif l'amidon, la gélatine, la cellulose, ou encore le lactose, et des cires.

Un exemple de lubrifiant à utiliser dans ces formes dosées peut être à titre non limitatif l'acide stéarique.

Les agents de désagréation appropriés sont par exemple, l'amidon ou encore la cellulose.

Si on le désire, on peut encore incorporer un colorant classique pharmaceutiquement acceptable, par exemple l'azorubine, le jaune de quinoléine ou l'indigotine.

Enfin, un enrobage ou un vernissage peuvent être pratiqués.

Il peut s'agir de comprimés simples contenant le seul principe actif ci-dessus mentionné, en association ou en mélange avec un véhicule ou un excipient inerte non toxique pharmaceutiquement acceptable ; de comprimés dits biphasiques dans lesquels un enrobage approprié tel qu'un polymère naturel comme la gélatine, ou encore un ester gras de glycérol comme le précirol sépare de façon stable, après vernissage de ce premier noyau, le principe actif de l'acétate de zinc et du lactose ; enfin de comprimés dits "tricouches" préparés suivant les techniques usuelles de l'industrie.

Pour l'administration par voie parentérale, on prépare des solutions aqueuses isotoniques, avec éventuellement un agent conservateur. On peut également préparer, à partir de solutions aqueuses, des compositions lyophilisées, contenant généralement un adjuvant de lyophilisation tel que le mannitol, le lactose ou analogue. Ces compositions lyophilisées sont utilisées pour reconstituer, au moment de l'emploi, des solutions injectables ou nébulisables. Les préparations injectables sous forme de solutions ou de poudres lyophilisées peuvent contenir un sel de zinc.

EXEMPLE 3

On prépare suivant la technique habituelle des comprimés dits biphasiques formés d'un premier noyau séparant le principe actif, de façon stable, de l'acétate de zinc et du lactose, grâce à un enrobage à sec par la gélatine suivi d'un vernissage approprié :

	mg/comprimé
- Naltrexone (chlorhydrate)	50
- gélatine	5
- acétate de zinc	45
- lactose	85
- amidon	15
- stéarate de magnésium	5
- acide stéarique	2

On administre quotidiennement un comprimé chez l'adulte.

EXEMPLE 4 : Solution Injectable

La composition de cette solution, rapportée à 1 cm³, est la suivante :

- Naltrexone (chlorhydrate)	0,5 mg
- Chlorure de sodium	9 mg
- Parabenzoate de méthyle	1,5 mg
- Parabenzoate de propyle	0,1 mg
- Eau distillée apyrogène, qsp	1 cm ³

On répartit cette solution dans des ampoules de 2 cm³ ou de 5 cm³

EXEMPLE 5 : Composition lyophilisée

Cette composition contient :

- bêta-endorphine 1-27	0,3 mg
- lactose	30 mg

Par dissolution de cette composition avec 3 cm³ d'une solution aqueuse stérile apyrogène à 0,9 % de NaCl, on obtient une solution injectable.

EXEMPLE 6 : Soluté pour pulvérisations nasales

Composition :

- Bêta-endorphine 1-27 30 mg
- Excipient (phosphate disodique
anhydre, chlorure de sodium, sorbitol,
glycérol, agents conservateurs, eau
distillée) qsp 10 ml

On pulvérise environ 0,1 ml dans chaque narine 4 à 6 fois par jour.

REVENDICATIONS

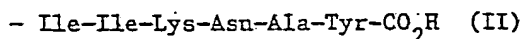
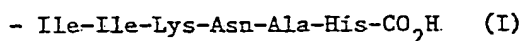
1. Utilisation des antagonistes de la morphine, comme ingrédients actifs dans la préparation d'un médicament immunomodulateur et/ou antiviral destiné au traitement des états immunodéficients acquis.

2. Utilisation selon la revendication 1 dans la préparation d'un médicament destiné au traitement des infections par le VIH.

3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit antagoniste est choisi parmi la Naltrexone, la bêta-chlornaltrexamine, le Nalméphène, la Naltrexonazine et la Naloxazone, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables et les dérivés N-quaternaires correspondants.

4. Utilisation selon la revendication 3 caractérisée par le fait que les dérivés N-quaternaires sont quaternisés avec un groupement alkyle inférieur:

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que ledit antagoniste est un peptide comportant 6 à 30 motifs d'acides aminés et dont l'extrémité C-terminale comporte la séquence minimale de formule I ou II:



ainsi que les dérivés et analogues de ces peptides.

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée par le fait que ledit peptide est le fragment 1-27 de la bêta-endorphine.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que ledit antagoniste est choisi parmi l'alpha-mélanotropine désacétylée et des fragments d'ACTH dépourvus d'activité corticotrope.

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée par le fait que lesdits fragments d'ACTH sont choisis parmi les fragments 1-16, 5-16, 5-14 et la D-Phé-ACTH 4-10.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit médicament est destiné à être administré en association avec un sel de zinc pharmaceutiquement acceptable.

10. Méthode de traitement des états immuno-déficitaires acquis, dans laquelle on administre au patient une quantité efficace d'un médicament immuno-modulateur et/ou anti-viral tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 9.

11. Méthode de traitement selon la revendication 10, dans laquelle ledit sujet souffre d'une infection par le VIH.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 88/00032

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ⁴ : A61K 31/485; A61K 37/02; A61K 37/24; A61K 33/30		
II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁴	A61K 31/00; A61K 37/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹²
Y	Pharmacology, vol. 14, 1976 W.F. Geber et al.: "Action of naloxone on the interferon-lowering activity of morphine in the mouse", pages 322-329, see abstract, table 1 --	1-4,9
Y	Adv. Alcohol. Subst. Abuse, vol. 1, 1982, No. 3-4 (The Haworth Press, Inc.), A. Falek et al.: "Opiates as modulators of genetic damage and immunocompetence", pages 5-20, see abstract; page 12; page 14, lines 1,2; figure 2 --	1-4,9
Y	Otolaryngol. Head Neck Surg., vol. 94, 1986, G.T. Wolf et al.: "Beta endorphin enhances in vitro lymphokine production in patients with squamous carcinoma of the head and neck", pages 224-229, see pages 227-229; abstract --	1,2,5-9
Y	Trends Neurosci, vol. 717, July 1984, ./. --	1-9
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search 19 April 1988 (19.04.88)		Date of Mailing of this International Search Report 29 June 1988 (29.06.88)
International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE		Signature of Authorized Officer

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

	K.-J. Chang: "Opioid peptides have actions on the immune system", pages 234-235, see the whole document	
A	Life Sciences, vol. 35, No. 1, 1984 (Pergamon Press, US), N.Kay et al.: "Endorphins stimulate normal human peripheral blood lymphocyte natural killer activity", pages 53-59, see abstract; page 53, lines 8-16; pages 58-59 (discussion)	1-9
A	The Journal of Immunology, vol. 136, ./.	1,2,5-9

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers XX because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

xx Claims 10-11.

See PCT Rule 39.1(iv)

Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

2. ☒ Claim numbers 5-9 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The expression "analogues" of certain compounds is not sufficiently clear to define a chemical compound. It is impossible to characterize compounds by their biological activity or by their lack thereof.

3. ☐ Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claims No
	No. 3, 1 February 1986, (The American Association of Immunologists, US), R.N. Mandler et al.: "Beta-endorphin augments the cytolytic activity and interferon production of natural killer cells", pages 934-939, see abstract; page 934 --	
A	Psychother. Psychosom., vol. 42, 1984, (S. Karger AG, Basel, CH), E.G. Fischer et al.: "Beta-endorphin modulates immune functions", pages 195-204, see pages 198,199 ("Interferon") --	1,2,5-9
A	Cancer Research, vol. 41, April 1981, F. Legros et al.: "Alpha-melanocyte-stimulating hormone binding and biological activity in a human melanoma cell line", pages 1539-1544, see abstract; page 1543, right-hand column, lines 4-16 --	1,2,5-9
Y	The Journal of Immunology, vol. 132, No. 1, January 1984 (The American Association of Immunologists, US), H.M. Johnson et al.: "Regulation of lymphokine (gamma-interferon) production by corticotropin", pages 246-250, see abstract --	1,2,5-9
P,X	Dialog Information Services, file 155: Medline 66-88/May, accession number: 06408708 B.D. Purdy et al.: "Current concepts in clinical therapeutics: immunologic treatment of human immunodeficiency virus infections" & Clin Pharm (United States) Nov 1987, 6 (11) 6851-65 -----	1-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N° PCT/FR 88/00032

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷ Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB ⁴ : A 61 K 31/485; A 61 K 37/02; A 61 K 37/24; A 61 K 33/30		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée ⁸ Système de classification Symboles de classification <div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 5px;"> <div style="width: 20%;">CIB⁴</div> <div style="width: 80%;">A 61 K 31/00; A 61 K 37/00</div> </div> Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie *	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
Y	Pharmacology, vol. 14, 1976 W.F. Geber et al.: "Action of naloxone on the interferon-lowering activity of morphine in the mouse", pages 322-329, voir abrégé, tableau 1	1-4, 9
Y	Adv. Alcohol Subst. Abuse, vol. 1, 1982, no. 3-4 (The Haworth Press, Inc.), A. Falek et al.: "Opiates as modulators of genetic damage and immunocompetence", pages 5-20, voir abrégé; page 12; page 14, lignes 1,2; figure 2	1-4, 9
Y	Otolaryngol. Head Neck Surg., vol. 94, 1986, G.T. Wolf et al.: "Beta endorphin enhances in vitro lymphokine production in patients with squamous carcinoma of the head and neck", pages 224-229, voir pages 227-229; abrégé	1, 2, 5-9
Y	Trends Neurosci, vol. 717, juillet 1984, ./.	1-9
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">19 avril 1988</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">29 JUN 1988</div>
Administration chargée de la recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">OFFICE EUROPEEN DES BREVETS</div>		Signature ou fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center;"> P.C.G. VAN DER PUTTEN </div>

SUIITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE		
	K.-J. Chang: "Opioid peptides have actions on the immune system", pages 234-235, voir le document en entier	
A	Life Sciences, vol. 35, no. 1, 1984 (Pergamon Press, US), N. Kay et al.: "Endorphins stimulate normal human peripheral blood lymphocyte natural killer activity", pages 53-59, voir abrégé; page 53, lignes 8-16; pages 58-59 (discussion)	1-9
A	The Journal of Immunology, vol. 136, no. 3, 1er février 1986, ./.	1,2,5-9
<p>V. OBSERVATIONS LORSQU'IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT PAS FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE :</p> <p>Selon l'article 17(2) a) certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Les revendications numéros <u>XX</u> se rapportent à un objet à l'égard duquel la présente administration n'a pas l'obligation de procéder à la recherche, à savoir:</p> <p><u>XX</u> Revendications 10-11 Voir PCT Règle 39.1(iv) Méthodes de traitement du corps humain ou animal par la chirurgie ou la thérapie, ainsi que méthodes de diagnostic.</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Les revendications numéros <u>5-9</u> se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas les conditions prescrites dans une mesure telle qu'une recherche significative ne peut être effectuée, précisément:</p> <p>L'expression "analogues" de certains composés n'est pas suffisamment claire pour définir un composé chimique. C'est impossible de caractériser des composés par leur activité biologique, ou par le manque d'une telle activité.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Les revendications numéros sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément à la deuxième et à la troisième phrases de la règle 6.4.a) du PCT.</p>		
<p>VI. OBSERVATIONS LORSQU'IL Y A ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION :</p> <p>L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la présente demande internationale, c'est-à-dire:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Comme toutes les taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre toutes les revendications de la demande internationale pouvant faire l'objet d'une recherche.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Comme seulement une partie des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre seulement celles des revendications de la demande pour lesquelles les taxes ont été payées. C'est-à-dire les revendications:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale est limité à l'invention mentionnée en premier dans les revendications; elle est couverte par les revendications numéros:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Étant donné que toutes les revendications susceptibles de faire l'objet d'une recherche le pouvaient sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucune taxe additionnelle.</p> <p>Remarque quant à la réserve</p> <p><input type="checkbox"/> Les taxes additionnelles de recherche étaient accompagnées d'une réserve du déposant.</p> <p><input type="checkbox"/> Aucune réserve n'a été faite lors du paiement des taxes additionnelles de recherche.</p>		

Demande internationale N° PCT/FR 88/00032

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
	<p>(The American Association of Immunologists, US), R.N. Mandler et al.: "Beta-endorphin augments the cytolytic activity and interferon production of natural killer cells", pages 934-939, voir abrégé; page 934</p>	
A	<p>Psychother. Psychosom., vol. 42, 1984, (S. Karger AG, Basel, CH), E.G. Fischer et al.: "Beta-endorphin modulates immune functions", pages 195-204, voir pages 198,199 ("Interferon")</p>	1,2,5-9
A	<p>Cancer Research, vol. 41, avril 1981, F. Legros et al.: "Alpha-melanocyte-stimulating hormone binding and biological activity in a human melanoma cell line", pages 1539-1544, voir abrégé; page 1543, colonne de droite, lignes 4-16</p>	1,2,5-9
Y	<p>The Journal of Immunology, vol. 132, no. 1, janvier 1984 (The American Association of Immunologists, US), H.M. Johnson et al.: "Regulation of lymphokine (gamma-interferon) production by corticotropin", pages 246-250, voir abrégé</p>	1,2,5-9
P,X	<p>Dialog Information Services, dossier 155: Medline 66-88/mai, numéro d'accension: 06408708 B.D. Purdy et al.: "Current concepts in clinical therapeutics: immunologic treatment of human immunodeficiency virus infections" & Clin Pharm (United States) Nov 1987, 6 (11) 6851-65</p>	1-9